

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1942

THESE

N°

180

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Cuy CONDROYER

Né le 13 juillet 1914, à Nantes (Loire-Inférieure).

Présentée et soutenue publiquement le - 1 JUIL 1942 19 .

Traitement
de la maladie du Sérum
par les
injections intra-dermiques
d'Histamine

Président : A. LEMIERRE, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, Rue Deparcieux, 29
1942

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du Candidat: **CONDROYER.**

Prénom : **Guy.**

Date de la soutenance: _____

Numéro d'ordre: _____

(Ces deux mentions seront complétées par le service de la Bibliothèque)

CONDROYER (Guy). — Trai-
tement de la maladie du Sérum
par les injections intra-dermi-
ques d'Histamine. — *Paris,*
Imp. R. Foulon, 1942, in-8°, 46 p.

(Thèse Médec. (Et.), *Paris*
1942, N°)

CONDROYER (Guy). — Trai-
tement de la maladie du Sérum
par les injections intra-dermi-
ques d'Histamine. — *Paris,*
Imp. R. Foulon, 1942, in-8°, 46 p.

(Thèse Médec. (Et.), *Paris*
1942, N°)

CONDROYER (Guy). — Trai-
tement de la maladie du Sérum
par les injections intra-dermi-
ques d'Histamine. — *Paris,*
Imp. R. Foulon, 1942, in-8°, 46 p.

(Thèse Médec. (Et.), *Paris*
1942, N°)

CONDROYER (Guy). — Trai-
tement de la maladie du Sérum
par les injections intra-dermi-
ques d'Histamine. — *Paris,*
Imp. R. Foulon, 1942, in-8°, 46 p.

(Thèse Médec. (Et.), *Paris*
1942, N°)

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1942

THESE

N°

POUR
LE DOCTORAT EN MÉDECINE
(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Guy CONDRoyer

Né le 13 juillet 1914, à Nantes (Loire-Inférieure).

Présentée et soutenue publiquement le 19 ..

**Traitement
de la maladie du Sérum
par les
injections intra-dermiques
d'Histamine**

Président : A. LEMIERRE, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, Rue Deparcieux, 29
1942



I. — PROFESSEURS

LE DOYEN BAUDOUIN

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	OLONOVSKI.
Bactériologie	GASTINEL.
Parasitologie et histoire naturelle médicale ..	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	N...
Pathologie chirurgicale	QUENU.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	DUVOIR.
Histoire de la médecine et de la chirurgie ..	Henri BENARD.
Pathologie expérimentale comparée	CHIRAY.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	ABRAMI.
Clinique médicale	FIESSINGER.
	HARVIER.
	P. VALLERY-RADOT.
Hygiène et clinique de la première enfance ..	CATHALA.
Clinique des maladies des enfants	Robert DEBRE.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	LAIGNEL-LAVASTINE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Cliniques des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CADENAT.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	LENORMANT.
	MONDOR.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique urologique	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	LEVY-SOLAL.
	PORTES.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie ..	LEVEUF.
Clinique thérapeutique médicale	LOEPER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	BROCQ.
Clinique propédeutique	M. VILLARET.
Clinique de la Tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique	MATHIEU.
Clinique de cardiologie	DONZELOT.
Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT.
Assistance Médico-sociale	N...
	DOGNON.
	GIROUD.
	HAZARD.
Professeurs sans chaire	JAYLE.
	JOANNON.
	OLIVIER.
	VERNE.

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.			MM.		
AMELINE	Pathologie	chirurgicale.	HAGUENAU	Pathologie	médicale.
BARIETY	Pathologie	médicale.	LACOMME	Obstétrique.	
BERNARD Etienne.	Pathologie	médicale.	LANTUEJOUL	Obstétrique.	
BESANÇON Justin.	Hydrologie.		LAVIER	Parasitologie.	
BONNET	Bactériologie		LELONG	Pathologie	médicale.
BOULIN	Pathologie	médicale.	LEMAIRE	Pathologie	expérimentale.
BROUET	Pathologie	médicale.	LENEGRE	Pathologie	médicale.
BULLIARD	Histologie.		Mlle J. LEVY	Pharmacologie.	
CACHERA	Pathologie	médicale.	MARCHAL	Pathologie	médicale.
CORDIER	Anatomie.		MENEGAUX	Pathologie	chirurgicale.
COSTE	Pathologie	médicale.	MOLLARET	Pathologie	médicale.
COUVELAIRE (Roger)	Urologie.		MOUQUIN	Pathologie	médicale.
DELARUE	Anatomie	pathologique.	PATEL	Pathologie	chirurgicale.
DELAY	Pathologie	médicale.	PETIT-DUTAILLIS	Pathologie	chirurgicale.
DESGREZ (H.)	Physique.		RENARD	Ophtalmologie.	
DESOILLE	— Médecine légale.		RICHET	Physiologie.	
DIGONNET	Obstétrique.		SENEQUE	Pathologie	chirurgicale.
DOGNON	Physique.		SICARD	Pathologie	chirurgicale.
FEVRE	Pathologie	chirurgicale.	SOULIE	Pathologie	médicale.
FUNCK-BRENTANO	Pathologie	chirurgicale.	SUREAU	Obstétrique.	
GALLIARD	Parasitologie.		TURPIN	Pathologie	médicale.
GARCIN	Pathologie	médicale.	WILMOTH	Pathologie	chirurgicale.
Mlle GAUTHIER-					
VILLARS	Anatomie	pathologique.			
DE GENNES	Pathologie	médicale.			

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.		MM.	
ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.	HUGUENIN	Anatomie Pathologique.
CHAILLEY-BERT ..	Physiologie.	LE LORIER	— Obstétrique.
GUENIOT	Obstétrique.	NEVEU-LEMAIRE ..	Parasitologie.
HEITZ-BOYER	Pathologie chirurgicale.	PIEDELIEVRE . . .	Médecine légale.
		VAUDESCAL	Obstétrique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ALAJOUANINE	} Clinique médicale.	BASSET	} Clinique chirurgi- cale.
BRULE		GATELLIER ...	
CHABROL		de GAUDART	
CHEVALLIER .		d'ALLAINES .	
LAROCHE Guy		MOULONGUET .	
LIAN		MOURE	
MOREAU			
SEZARY			

MM.	
ECALLE	} Clinique obstétricale.
VIGNES	

V. — CHARGES DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
DECHAUME	Stomatologie.
Il... ..	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans des dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PERE ET A MA MERE

En témoignage de mon affectueuse reconnaissance.

A MA FIANCEE

A MES FRERES ET SŒURS

A MES PARENTS

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LEMIERRE

Membre de l'Académie de Médecine

Professeur de clinique des maladies infectieuses

Médecin des Hôpitaux

Officier de la Légion d'Honneur

Décoré de la Croix de Guerre

*Qui a bien voulu accepter de
présider cette thèse.*

A MON BEAU-FRERE

MONSIEUR LE DOCTEUR YVES BOQUIEN,

Médecin suppléant des Hôpitaux de Nantes

Professeur suppléant à l'Ecole de Médecine de Nantes

*Qui nous a inspiré le sujet de
cette thèse et guidé de ses pré-
cieux conseils.*

*En témoignage de ma pro-
fonde gratitude.*

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX DE NANTES

STAGE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR VERAN,
MONSIEUR LE PROFESSEUR SEBILLEAU,
MONSIEUR LE PROFESSEUR PICARD,
MONSIEUR LE PROFESSEUR LEROUX,
MONSIEUR LE PROFESSEUR FAVREUL,
MONSIEUR LE PROFESSUR LERAT.

A MES MAITRES DE L'HOPITAL DE SAINT-NAZAIRE

INTERNAT :

MONSIEUR LE DOCTEUR DUBOIS,
MONSIEUR LE DOCTEUR JAGOT,
MONSIEUR LE DOCTEUR VERDIER,
MONSIEUR LE DOCTEUR HERVE,
MONSIEUR LE DOCTEUR FILHOL,

En remerciement de leur enseignement pendant mes études.

CHAPITRE PREMIER

INTRODUCTION

Depuis la connaissance de la maladie du sérum par BEHRING (1890) nombreux ont été les procédés thérapeutiques utilisés pour tenter de prévenir leur apparition ou de les supprimer une fois déclenchés.

Sans aller jusqu'à dire qu'énumérer tous ces procédés, est faire l'historique d'autant de faillites thérapeutiques, on peut avancer, sans crainte de démenti, que leur nombre même est, comme toujours en thérapeutique, l'indication qu'aucun d'eux n'a réussi à rallier l'unanimité des suffrages.

Il est aussi inutile que fastidieux de faire l'énumération de tous ces procédés, depuis la banale potion au chlorure de calcium jusqu'au poly-campho-sulfonate en passant par l'adrénaline et son homologue lévogyre qu'est l'éphédrine, l'acide lactique préconisé par Jean CAMECASSE (1) sans oublier l'hypo-sulfite de

(1) Jean CAMECASSE : acide lactique et urticaire (*Presse Médicale*, 2 mai 1934, page 713).

sodium, tout a été essayé et on reste surpris de voir utiliser contre la même affection des médications qui n'ont aucun rapport entre elles et qui s'inspirent d'idées pathogéniques fort éloignées les unes des autres.

Aussi notre maître, le docteur BOQUIEN, que nous ne saurions trop remercier de sa grande obligeance, a-t-il pensé qu'on pouvait sans inconvénient ajouter à une liste déjà longue un procédé thérapeutique nouveau. (Peut-être ce procédé a-t-il déjà été utilisé ; les conditions matérielles actuelles nous ont empêché, à notre grand regret, de recourir à une consultation bibliographique aussi étendue que nous l'aurions désirée).

Au reste nous ne faisons pas de ce procédé une revendication de priorité ; nous tenons seulement à le faire connaître dans l'espoir qu'il pourra susciter de nouvelles recherches dont pourront bénéficier les innombrables malades qui souffrent d'accidents sériques, malades toujours très nombreux, en dépit des progrès incontestables de l'arme séro-thérapique et de la plus grande fréquence des vaccinations spécifiques.

Cette thérapeutique nous paraît d'ailleurs logique car elle est basée sur une expérimentation déjà longue concernant les rapports étroits qui unissent l'histamine à ce qu'on a convenu de dénommer les états allergiques.

Nous n'avons pas la prétention d'entrer dans la discussion toujours pendante au sujet de ce que l'on entend exactement sous le nom d'allergie.

Pour nous, allergie sera « une sensibilité exagérée de l'organisme provoquée dans le cas particulier par l'injection de sérum » (2).

Ces rapports étroits ont été soulignés à plusieurs reprises (3).

Le professeur Noël FISSINGER, le professeur LOEPER et ses élèves, le professeur TINEL, MM. UNGAR et ZERLING ont étudié les rapports entre les chocs histaminiques et anaphylactiques.

Nous étudierons plus loin à propos de la physiopathologie de l'histamine, ce que l'on entend par choc histaminique ; qu'il vous suffise de dire dès à présent que, de l'avis unanime de la quasi totalité des expérimentateurs et des cliniciens, l'histamine joue un rôle prépondérant dans l'explication de ce phénomène si complexe et si obscur qu'est le choc anaphylactique, mettant en jeu à côté de réactions tissulaires toute la gamme des résonances neuro-végétatives.

(2) Mlle Simonne LOEVE-LYON : quelques vues récentes se rapportant à l'allergie et à la désensibilisation (*Presse Médicale* 25 septembre 1936, page 1505).

(3) Pr RIST : la réaction locale sous-cutanée à la tuberculine. — Contribution à l'étude de l'allergie (*Presse Médicale* 23 avril 1941).

Ce rôle est d'ailleurs si vaste et s'applique à un tel nombre de processus pathologiques que l'histamine a déjà été utilisée pour combattre un grand nombre d'affections reliées les unes aux autres par une commune parenté ; il s'agit d'affections dites allergiques, et naturellement ce terme est pris au sens le plus large du mot, car on est bien éloigné ici de la conception primitive de VON PIRQUET.

D'autres ont fait avant nous les réserves qui s'imposaient en ce qui concerne l'extension abusive de la signification de ce terme, extension qui n'a d'autre excuse que l'absence de tout autre équivalent dans le vocabulaire médical qui s'applique à des faits de ce genre.

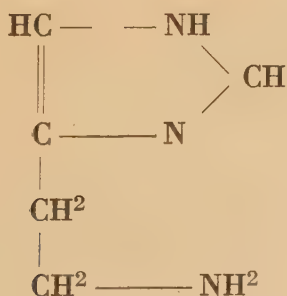
CHAPITRE II

HISTAMINE. — CHIMIE BIOLOGIQUE

Avant d'étudier les effets de l'histamine nous tenterons d'en donner les caractères chimiques essentiels.

Découverte par BURGER et DALE dans l'ergot de seigle elle constitue un des facteurs principaux de son action pharmacodynamique et thérapeutique.

C'est une amine, à noyau imidazol : la B : imidazol-éthyl-amine dont la formule développée est :



Dans l'organisme, elle semble provenir de l'histidine. Celle-ci est un acide diaminé non toxique qui provient normalement de la transformation des matiè-

res protéiques soumises à la digestion trypsique ou même traitées par les acides minéraux.

Cette histidine existant normalement dans les tissus peut, quand certaines conditions sont remplies, se transformer en histamine, base très toxique par perte de gaz carbonique, c'est-à-dire par décarboxylation (ACKERMANN, BERTHELOT et BERTRAND).

Il faut pour cela :

D'abord la présence de bactéries diverses : c'est une décarboxylation bactérienne. BERTHELOT et BERTRAND ont réussi à isoler des matières fécales d'un sujet atteint de constipation chronique une bactérie qu'ils ont nommée le bacillus aminophilus, qui produit de l'histamine si on la cultive sur le milieu d'isolement à l'histidine additionné de 2 à 5 % de peptone.

O'BRIEN a montré que le protéus, le pyocyanique et de nombreuses autres espèces de bactéries sont capables de provoquer la décarboxylation de l'histidine et la formation d'histamine.

ZUNZ a trouvé aussi de l'histamine dans les muscles frappés de gangrène gazeuse.

Une deuxième condition nécessaire à cette décarboxylation est la présence d'un milieu acide. C'est pourquoi elle peut se produire dans l'intestin ou de plus le colibacille favorise cette transformation.

WINDAUS et WOGT, puis PYMAN ont pu réaliser la

synthèse de l'histamine qui se présente sous forme de plaques incolores et déliquescentes à la température ordinaire. Elle est insoluble dans l'éther et soluble à chaud dans l'eau, l'alcool et le chloroforme.

Sa solution aqueuse a une réaction alcaline ; elle se conserve mal du fait des bactéries qui y cultivent et y pullulent facilement.

Si on chauffe cette solution d'histamine, elle est détruite ; ce qui rend sa estérilisation particulièrement difficile.

Son identification dans l'organisme se fait par des moyens chimiques et biologiques.

Chimiquement, on emploie la réaction de PAULY :

Une solution alcaline d'acide sulfanilique donne en présence de dérivés imidazoliques une coloration rouge cerise.

On a pu ainsi doser les corps imidazoliques dans les organes et dans les humeurs et c'est PERRAULT qui, le premier, a réalisé ce dosage et a pu constater que ce noyau constituait un élément indispensable de la matière vivante.



CHAPITRE II

EFFETS PHYSIOLOGIQUES DE L'HISTAMINE DESCRIPTION DU CHOC HISTAMINIQUE

Les effets de l'histamine sont groupés par les techniciens et les expérimentateurs sous le nom de choc histaminique que nous décrirons avec détails.

DEUTSCH a montré que l'injection sous-cutanée de 1/10^e cc. de solution à un pour 1.000 d'histamine produisait une vaso-dilatation des capillaires, une sensation de chaleur locale et de l'œdème ; c'est ce qu'on a appelé depuis la triade réactionnelle de LEWIS.

1°) Rougeurs locales au lieu de la piquûre, plus ou moins étendues et paraissant 10 à 20 secondes après l'injection ;

2°) Réaction érythémateuse de 3 à 7 cm. de diamètre, souvent entourée de taches érythémateuses adhérentes ;

3°) Une boule d'œdème au point de l'injection au bout de 2 à 3 minutes.

Le tout s'accompagne de démangeaisons plus ou moins vives et dure de 10 à 40 minutes.

Tout ce mécanisme s'explique par une vaso-dilatation active des capillaires.

Au niveau de la muqueuse fgastrique on note une hypersécrétion dont on se sert en clinique pour doser l'acidité gastrique (CARNOT et LIBERT).

Si maintenant on injecte une forte dose de bichlorhydrate d'histamine, on constate le phénomène suivant : chute de la tension artérielle par dilatation des capillaires, quoiqu'on note en même temps une vasoconstriction des artérioles — rougeurs et chaleur des téguments — accélération du pouls — céphalée — vertiges — nausées — dyspnée, tous ces phénomènes pouvant aller jusqu'à la syncope.

On peut noter aussi une hypersécrétion lacrymale, salivaire et souvent rhino-bronchique.

Enfin, si l'on injecte l'histamine, même à faible dose et en solution dilue dans les veines d'un animal (chien ou chat) on obtient un véritable choc analogue au grand choc anaphylactique avec modifications de la formule sanguine et troubles de la crase sanguine, tels que leucopénie, éosinophilie, hypercoagulabilité sanguine. Il faut incriminer dans la genèse de ces phénomènes une action directe de l'histamine sur les fibres lisses.

On peut constater de plus que l'histamine produit des effets physiologiques contraires à ceux de l'adrénaline.

Pour SCHENCK, si l'on injecte simultanément 1 mg. 5 d'adrénaline et 35 mg. d'histamine, on ne constate aucune action nocive (4).

L'adrénaline se révèle donc comme l'antagoniste de l'histamine. En effet, elle contracte les capillaires, dilate les bronches, élève la tension artérielle, dilate la pupille. Or, l'adrénaline est aussi le médicament par excellence du choc anaphylactique.

Tout rapproche donc le choc histaminique du choc anaphylactique. On peut donc conclure que dans les phénomènes de choc et d'insensibilisation, l'histamine est libérée localement ou dans la circulation générale.

Elle apparaît comme le « substratum chimique » des manifestations des intolérances, et les sujets qui font des phénomènes de choc sans injection déchaînant, seraient des hypersensibles qui libèrent facilement de l'histamine ou qui ont une adrénalino-sécrétion déficiente.

Il était donc naturel que l'on essayât d'agir par une médication à base d'histamine dans des affections dues à des états d'instabilité humorale.

C'est ainsi que PETOW et FRIEDLANDER ont obtenu des améliorations dans des cas de migraines, RAMIREZ et GEORGES ont obtenu des guérisons dans l'asthme,

(4) Marcel PERRAULT : l'histamine, sa constitution, ses origines, son action (*Le Progrès médical*, 30 janvier 1937, page 161).

que le professeur *FISSINGER* et *GADJOS* ont obtenu des résultats remarquables dans plusieurs cas d'urticaire et d'œdème de *QUINCKE* (5)

C'est ainsi qu'il semblait logique d'utiliser l'histamino-thérapie dans le traitement de cette autre affection « allergique » que l'on nomme la maladie sérique.

(5) *JOLTRAIN* : histamine et urticaire (*Le Progrès médical* 30 janvier 1937, page 164).

CHAPITRE IV

OBSERVATIONS

Nous allons maintenant donner le détail des observations de traitements de maladie du sérum par l'histamine.

Il s'est agi en effet uniquement de cas de maladies du sérum survenant entre le huitième et le douzième jour des injections.

Tous ces cas concernent des sujets neufs vis-à-vis du sérum, c'est-à-dire qui n'avaient jamais reçu d'injections sériques antérieures.

Nous n'avons jamais essayé l'action de l'histamine dans des cas de grande anaphylaxie.

— Il est d'usage de ne jamais citer le nom de la spécialité qui a servi aux essais thérapeutiques. Nous trouvons, quant à nous, des plus regrettables, cette coutume qui permet peut-être d'éviter certains abus, mais qui prive des renseignements indispensables un praticien désirant utiliser une thérapeutique nouvelle ou peu connue qu'il trouve mentionnée dans la littérature sous forme d'une formule développée illisible ou d'un nom composé ennemi de la mémoire.

L'ensemble de ces observations a été prise dans le service du docteur BOCQUIEN (service des contagieux de l'hospice général Saint-Jacques de Nantes).

Les injections d'histamine ont été pratiquées sur des malades ayant reçu du sérum purifié de l'Institut Pasteur.

Nous donnerons le détail de ces observations que nous n'avons pas sélectionnées et où nous avons compris d'une façon absolument impartiale les cas heureux comme les échecs.

On verra d'ailleurs que la proportion de ces derniers est extrêmement faible.

Nous avons utilisé des ampoules de 1 cc. contenant 0 gr. 0005 de bichlorhydrate d'histamine, c'est-à-dire une solution à 1 pour 2.000.

Les injections ont été pratiquées dans le derme, la dose totale par séance étant de 1 cc., et le nombre d'injections variant entre 8 et 12. On s'est servi suivant l'usage d'une seringue de 1 cc. et d'une très fine aiguille.

OBSERVATION I

Mlle D... entre au Service des Contagieux de l'Hospice Général de Nantes pour une angine diphtérique qui a commencé le 2 février.

Le 4 février elle reçoit 60.000 unités de sérum antidiphtérique.

Le 11 février elle présente les premiers accidents sé-

riques qui se manifestent par des polyarthralgies, des érythèmes généralisés, polymorphes, peu prurigineux et une température oscillant irrégulièrement entre 37 et 39.

Le 14 février elle reçoit au niveau des régions scapulaires un centimètre cube d'histamine, soit 0 gr. 0005 en injections intra-dermiques à raison de 10 injections à chaque épaule. Dans la soirée du même jour ses douleurs diminuent, seules persistent quelques douleurs lombaires.

Un autre cc. d'histamine est injecté dans la région lombaire en 10 injections intra-dermiques le 15 février. On note une acalmie certaine dans la soirée et la température reviendra à la normale le 19 février.

OBSERVATION II

Maryvonne S... entre dans le service du docteur BOQUIEN le 18 février pour une angine diphtérique. Elle reçoit dans ce service 30.000 unités anti-diphtériques, dès son arrivée et le lendemain 50.000 unités.

Brusquement dans la nuit du 21 au 22, débutent les accidents sériques sous forme d'érythèmes sur les flancs. Le 22, au moment de la visite du chef de service, elle accuse en plus une violente céphalée et de légères douleurs dans les genoux. Sa température est à 39°.

On lui injecte immédiatement 1 cc. d'histamine à raison de 10 boutons intra-dermiques au niveau de chaque genou.

Une demi-heure après environ on note une amélioration des douleurs aux genoux, bientôt suivie d'une cessation complète. La céphalée elle-même est bien diminuée le soir.

Dans la nuit du 23 au 24, alors que la veille la température était tombée à $37^{\circ} 5$, apparaissent sur les flancs et sur les deux régions fessières des plaques d'érythèmes prurigineux.

Le 24 on pratique 6 injections intra-dermiques dans le derme du ventre et 6 autres injections dans la région fessière gauche, ce qui faisait un total de 1 cc.

Au bout de 2 heures, amélioration du prurit au ventre, pas de modification à la fesse. Au cours de la nuit du 24 au 25, l'érythème de la région abdominale redeviendra prurigineux.

Le 25, la température est à $37^{\circ} 8$ et l'urticaire est généralisé.

Une troisième injection de 1 cc. d'histamine aux deux membres inférieurs provoquera une réaction générale durant 5 à 10 minutes sous forme d'érythème généralisé à tout le corps.

Deux heures après le prurit disparaîtra totalement mais reprendra progressivement au bout de 3 heures.

Le 2 mars les plaques d'urticaire se sont à nouveau généralisées.

Une réinjection de 1 cc. d'histamine aux deux cuisses ne donnera pas de réaction générale cette fois mais au contraire une diminution du prurit aux deux membres inférieurs.

Au tronc et aux membres supérieurs il subsistera encore quelque temps.

OBSERVATION III

Mme Marguerite G... entre dans le service du docteur

BOQUIEN pour un phlegmon de l'amygdale le 15 février. Elle reçoit 40.000 unités anti-toxiques quoique le résultat du prélèvement se soit montré le lendemain négatif.

Premiers accidents sériques le 23 février au soir.

Le 24, lors de la visite, on constate un érythème prurigineux dans les régions du ventre, du dos et des fesses. On ne note pas d'arthralgie.

Comme aux autres malades, on fait à cette dame « loco dolenti » 12 boutons intradermiques d'histamine.

Mais bientôt se déclare une nouvelle poussée au niveau du dos, du cou et de la plante des pieds qui disparaît spontanément dans la nuit.

La température rectale était alors de 38°. Environ une demi heure après se produisit une amélioration notable du prurit.

Le lendemain comme notre malade présentait encore des érythèmes prurigineux dans le dos, et une température à 37°8, on pratiqua une nouvelle injection d'histamine dans le dos. On a noté alors une cessation à peu près complète du prurit une demi heure après l'injection.

Et le 27 février, elle ne présentait plus aucune manifestation d'accident sérique.

OBSERVATION IV

Madame M..., 50 ans est entrée au service des contagieux le 24 février avec le diagnostic de croup, elle a reçu successivement 60.000 puis 50.000 unités de sérum.

Ses accidents sériques ont débuté le 8 mars au soir par un prurit important, presque généralisé, prépondé-

rant surtout au ventre et aux fesses et par quelques arthralgies.

A la suite d'injections d'histamine au ventre sur la poitrine et aux bras, on a noté une augmentation immédiate du prurit puis une demi heure après, diminution notable qui s'est maintenue toute la journée du 9 au 10 mars.

Dans la nuit du 10 au 11 reprise du prurit; on renouvelle les injections d'histamine. Comme la première fois il se produit une augmentation notable des accidents, la malade a même ressenti un peu d'angoisse en même temps que le prurit augmentait.

L'après-midi, on notait une sédation presque complète du prurit. Pendant quelques jours encore il y a subsistance d'un prurit peu important le jour avec recrudescence nocturne.

OBSERVATION V

Chez Mme L..., 43 ans, qui est entrée à l'hospice général pour angine diphtérique on a pratiqué le 5 mars une injection de sérum de 50.000 unités.

Le 13 mars la malade a présenté des vomissements, une température à 38°6 et un prurit intermittent.

Le 15 mars, les vomissements ont disparu spontanément, le prurit a diminué mais des douleurs se manifestent dans la région lombaire et dans diverses articulations. La température s'est maintenue aux environs de 38°.

A la suite de 10 injections intradermiques d'histamine, dans la région lombaire, on a pu constater une notable sédation des douleurs environ 6 heures après.

Le 16 mars il n'y a plus de prurit il ne subsiste que quelques arthralgies surtout au niveau des genoux. La température est toujours aux environs de 38°.

Le 17 mars les douleurs reprennent progressivement et le 18 la malade accuse une douleur violente au poignet gauche avec température à 38°1.

On pratique 10 injections au niveau du poignet gauche et quelques-unes au poignet droit. Au bout de 3 heures les douleurs cessent progressivement jusqu'à disparition complète mais la température n'est revenue à la normale que deux jours plus tard.

OBSERVATION VI

René M..., 20 ans est entré dans le service pour angine suspecte le 17 mars. Il a reçu le 19 mars 50.000 unités. Le 26 au soir il accuse 37.7 puis le lendemain 37.3 le matin et 38.3 le soir. Alors apparaissent des érythèmes et de légères arthralgies.

Comme le lendemain matin notre malade avait 38.3 et se plaignait d'arthralgies aux deux hanches, aux deux poignets et aux deux articulations temporo-maxillaires, il a été pratiqué aux deux hanches un cc. d'histamine intradermique.

Aussitôt après ces injections le malade s'est plaint de bouffées de chaleur et de sensations de chaleur au niveau des hanches, mais 5 heures après les injections la douleur aux deux hanches disparaissait.

Le 30 mars au matin, la température est tombée à 37.5 les arthralgies n'ont pas réapparu aux hanches mais sont toujours importantes dans la région des épaules, surtout à gauche.

On injecte alors 1 cc. d'histamine en injection intradermique aux deux épaules mais principalement à gauche. Dans la soirée, on a pu constater une diminution des douleurs, diminution surtout marquée à gauche.

Le lendemain 31 mars la température normale, il n'y avait plus du tout d'arthralgie, le malade était guéri.

OBSERVATION VII

Mademoiselle U..., âgée de 18 ans a reçu 50.000 unités de sérum le 13 mars pour une angine diphtérique ayant débuté le 11 mars.

A partir du 20 mars, et pendant 10 jours, la température va monter à 39 et s'y maintenir.

Elle se plaint d'abord uniquement d'érythèmes légèrement prurigineux puis la malade va présenter quelques symptômes méningés : céphalée, raideur de la nuque, léger kernig.

Le Docteur BOQUIEN a alors pratiqué une ponction lombaire qui a montré un liquide clair et histologiquement normal. Le Docteur BOQUIEN a alors prescrit 60 gouttes d'adrénaline et une potion au chlorure de calcium.

Le 28 mars apparaissent des arthralgies localisées au poignet en même temps que la température tombait à 38.2.

L'injection de 1 cc. d'histamine aux deux poignets ne provoque aucune réaction ni locale, ni générale, mais une sédation complète de la douleur deux heures après l'injection.

Le 29 et le 30 les arthralgies ne réapparaissent pas et la température revient progressivement à la normale.

OBSERVATION VIII

Mademoiselle Clémentine G..., âgée de 20 ans a commencé une angine diphtérique le 17 avril, elle a reçu 50.000 unités de sérum le lendemain à 22 heures.

Un quart d'heure après l'injection elle a présenté des accidents sériques consistant en un urticaire généralisé et en des arthralgies lombaires qui se sont maintenues durant toute la nuit et la journée du 19 avec une température à 38.

Ses douleurs ont cessé spontanément dans la nuit du 19 au 20.

Trois jours après, reprise des douleurs lombaires et des démangeaisons. Température : le matin 38.3, le soir 38.9.

Le lendemain, prurit surtout aux deux cuisses, assez intense, et accompagné de douleurs lombaires.

L'injection d'histamine aux deux cuisses et au bras gauche provoque une sédation complète du prurit, deux ou trois heures après.

Le 25, tout phénomène douloureux avait disparu et la température était à 37.

OBSERVATION IX

Monsieur René U..., âgé de 44 ans a reçu le 19 avril 50.000 unités de sérum anti diphtérique, pour angine diphtérique ayant débutée la veille.

6 jours après, les accidents sériques se déclarent sous forme d'urticaire généralisé.

On injecte 1 cc. d'histamine intradermique à la cuisse et à l'avant bras droit.

Une demi heure après on constate une diminution du prurit des deux côtés mais prédominant nettement à droite.

Le lendemain matin il subsiste un léger prurit on pratique alors une autre injection d'histamine, à gauche cette fois; cuisse et avant bras.

Le 28 toute manifestation avait disparue.

OBSERVATION X

Monsieur Claude R..., 20 ans a reçu le 28 avril 50.000 unités de sérum pour une angine diphtérique ayant débuté la veille.

Le 4 mai se déclare un urticaire localisé surtout aux avant à l'abdomen et au dos.

Le lendemain on injecte 1 cc. d'histamine aux divers sièges de l'urticaire. Il s'en suit une disparition presque complète du prurit au bout de 2 heures.

Mais 3 heures après, l'urticaire réapparaît sur les cuisses d'abord et bientôt se généralise dans la nuit du 5 au 6 mai.

Le 6 mai on pratique donc 10 injections intra dermiques d'histamine et une heure 3/4 après on constate une disparition complète de l'urticaire sauf au niveau des mains et du cou où il persiste quelques plaques érythémateuses.

Le 8 mai les accidents ont complètement disparus.

OBSERVATION XI

Mademoiselle B... Nicole a reçu 40.000 unités de sérum le 29 avril. Les accidents sériques débutent 4 jours après. Ce sont des plaques érythémateuses siégeant surtout sur les cuisses et les bras. La malade reçoit alors de l'adrénaline « peros ».

Le 4 mai à midi on pratique une injection de 1 cc. d'histamine aux bras et aux cuisses. Les éruptions et le prurit qui les accompagnaient disparurent 4 à 5 heures après.

Pendant 48 heures il n'y aura aucun accident à signaler.

Mais le 7 mai dans la nuit, réapparaît un urticaire généralisé s'accompagnant d'arthralgies localisés surtout aux poignets; cet urticaire s'atténuera sensiblement dans la matinée mais les arthralgies persisteront.

A midi, on pratique une injection d'histamine sur les poignets et les avants-bras. Quelques minutes après, réapparaît un urticaire généralisé; dans la soirée et les jours suivants les douleurs articulaires s'atténueront lentement et le prurit subsistera plus longtemps.

OBSERVATION XII

Monsieur Augtste M..., âgé de 58 ans est entré le 29 avril dans le service du Docteur BOQUIEN, pour tétanos.

Il a reçu une dose journalière de sérum de 10.000 unités pendant 10 jours.

Le 4 mai on peut constater l'apparition d'un placard de teinte violacée, en certains points presque purpurique,

prédominant aux sièges d'injection du sérum, s'étendant en ceinture autour de l'abdomen et du dos et descendant sur la face externe des deux cuisses. La température était alors de 39.

Deux jours plus tard, on pratiqua 10 injections intradermiques d'histamine, sur le ventre et les cuisses.

4 heures après, on constate une légère atténuation de la plaque qui pâlit sensiblement au cours de la nuit du 6 au 7 de la journée du 7.

Le 8 mai, réapparition de plaques érythémateuses n'ayant aucun rapport avec les premières, banales, généralisées à tout le corps.

Température 38.

Une heure après une réinjection de 1 cc. d'histamine on constate une légère disparition du prurit et 5 heures plus tard une disparition complète de l'éruption, qui n'a plus réapparue.

OBSERVATION XIII

Monsieur Michel M..., 30 ans à la suite d'une injection du sérum anti diphtérique a présenté le 9 mai des placards urticariens localisés sur l'abdomen, les cuisses, la région lombaire et les épaules.

On pratique ce même jour un cc. d'histamine en 10 injections disséminées aux sièges de l'éruption.

Deux heures après, on constate une disparition de l'éruption en certains points, aux épaules surtout, puis au cours de la nuit suivante tout disparaît.

Mais le surlendemain on peut de nouveau constater

l'apparition d'une nouvelle éruption siégeant principalement sur l'abdomen.

Le 12 mai le malade reçoit 1 cc. d'histamine, et une heure après l'injection tout a disparu.

Le 13 mai, le malade accuse une douleur au niveau de l'articulation temporo maxillaire d'abord, puis des épaules, des poignets, des doigts et du rachis. La température monte à 39.

L'injection d'un autre cc. d'histamine sur la face dorsale des poignets ne donne aucun résultat; la température est toujours à 39.

Le 15 mai, et les jours suivants, les arthralgies ont persisté en diminuant progressivement et le 18 seulement, tout phénomène disparaissait.

OBSERVATION XIV

C'est une angine diphtérique, ayant débuté le 6 mai et traitée ce même jour par 40.000 unités.

L'éruption débute 6 jours après siégeant sur les bras, les épaules le cou et les lombes.

5 minutes après l'injection d'histamine (1 cc.) on constate une recrudescence des accidents sérieux qui persistera le lendemain.

Le 14 mai on pratique une nouvelle injection d'histamine aux bras et aux cuisses.

Dix minutes après l'injection la malade avoue une diminution nette du prurit précédée d'une sensation de chaleur et de quelques palpitations dues à l'injection.

Une heure après nous avons pu noter une disparition

complète de ces éléments; la malade qui se plaignait d'insomnies depuis 48 heures s'endort profondément.

Mais 4 heures après, l'éruption recommence sur les bras d'abord et tend à se généraliser.

Le 15, les accidents sériques persistent et dureront encore quelques jours.

OBSERVATION XV

Louis G..., 5 ans est entré à l'Hospice Général le 4 mai pour angine pseudo-membraneuse, il a reçu 40.000 unités de sérum; deux prélèvements faits successivement furent d'ailleurs négatifs.

Le 12 mai apparaissent des plaques urticariennes sur les jambes et sur les cuisses. Il reçoit alors un demi cc. d'histamine en 6 injections intradermiques.

4 à 5 heures après l'éruption avait complètement disparu pour ne plus revenir.

CHAPITRE V

COMMENTAIRES

La lecture de ces observations appelle d'elle-même un certain nombre de commentaires :

1°) En ce qui concerne l'efficacité de ce traitement nous nous contenterons de laisser parler les chiffres :

Résultats complets : 60 %.

Résultats partiels : 26,5 %.

Echecs : 13,5 %.

2°) Tout aussi intéressant et important que ce résultat brut est l'analyse des symptômes qui ont été le plus influencés par le traitement histaminique; ce sont sans conteste le prurit, les arthralgies, l'érythème enfin qui ont le plus bénéficié de cette thérapeutique.

Par contre la température apparut peu modifiée par les injections.

3°) Il convient de noter que la sédation des signes fonctionnels n'apparaît pas d'une façon immédiate; il s'écoule un certain intervalle entre l'introduction intra

dermique du médicament et ses effets calmants qui peut être de une heure à 4 heures. Le plus souvent le temps de latence est de 4 heures environ.

4°) Il est arrivé à plusieurs reprises qu'il y ait une exacerbation passagère des symptômes suivant de près l'injection histaminique et que l'effet sédatif ne se soit exercé qu'après cette augmentation transitoire.

Il y a là comme une sorte de dissociation des effets de l'histamine.

La première réaction paraît bien répondre au choc histaminique, choc banal, non spécifique, comparable à celui qui s'observe chez les sujets sains, et que connaissent bien ceux qui se servent de l'épreuve de CARNOT et LIBERT pour étudier la chlorhydrie gastrique. Ce choc histaminique précède l'effet thérapeutique plus tardif qu'il serait bien difficile d'essayer d'expliquer dès à présent et dont nous tenterons plus loin d'éclairer la genèse.

5°) Les échecs ne doivent pas être passés sous silence, car leur connaissance est instructive.

Il s'est agi dans ces cas, soit de maladies du sérum extrêmement intenses comme dans les observations 13 et 14.

Dans un autre cas il s'est agi d'une éruption en ceinture abdominale chez un tétanique, localisée au lieu d'injection du sérum, éruption érythémato-purpu-

rique de la largeur des deux travers de mains, très distincte par sa topographie et sa morphologie de ce que l'on voit habituellement.

Par contre, chez le même malade qui fit ultérieurement une forme généralisée d'accidents sériques, on obtint par l'injection d'histamine un résultat favorable, ce qui nous porte à croire que ce que nous enveloppons sous le nom de maladie du sérum correspond en réalité à des symptômes témoignant de processus étiologiques différents et réagissant de façon diverse aux traitements utilisés.

6°) Ce traitement comporte non pas des accidents (nous n'en avons jamais observés) mais des accidents bénins.

Tout d'abord il faut tenir compte du désagrément des injections intradermiques. Dans les circonstances où a été essayée cette thérapeutique, il s'agissait surtout de grands enfants et l'on sait combien les enfants sont indociles quand il s'agit d'un traitement par injections; c'est là un inconvénient dont il importe de tenir compte.

Les adultes eux-mêmes se plaignent de la sensation douloureuse qui suit l'injection intra dermique d'histamine, sensation passagère il est vrai, durant quelques minutes, mais fort désagréable.

Ce qu'on observe par ailleurs, ce sont des éléments du choc histaminique déjà défini : rougeurs de la

face, palpitations, légères sensations de malaise, légère tachycardie.

Encore faut-il noter que ces accidents sont relativement rares (3 fois sur 15) il n'y a d'ailleurs aucune commune mesure entre l'intensité de ces troubles histaminique d'une part et l'importance de la maladie du sérum d'autre part.

Il ne semble pas que les sujets ayant une sensibilité spéciale vis-à-vis de l'histamine, soient également ceux qui soient doués d'une susceptibilité spéciale vis-à-vis d'un sérum hétérogène.

Il y a donc des limites à l'action du traitement histaminique, limites en ce qui concerne la durée de l'action de l'histamine et en ce qui concerne ses effets.

Tout d'abord, si le plus souvent l'action du traitement histaminique est définitive et jugule d'emblée les effets dus à l'injection de sérum il n'en est pas moins vrai que dans bien des cas cette action est éphémère. L'amélioration est suivie d'une réapparition des symptômes, mais le plus souvent atténués, auquel cas il est toujours loisible (c'est ce que nous avons fait à plusieurs reprises) de recommencer une injection qui est suivie des mêmes effets bienfaisants que la première. On peut ainsi opérer une série d'injections successives sans aucun inconvénient.

En ce qui concerne l'intensité des accidents sérieux, il apparaît bien que les accidents les plus inten-

ses, réagissent moins bien à la thérapeutique histaminique que les accidents bénins.

Il se peut à ce propos que la dose uniforme de 1 cc. de la solution à 1 pour 2.000 soit peut être une dose faible pour certains cas. Nous nous sommes volontairement limités à elle pour éviter tout incident, sans doute y aurait-il lieu de modifier cette posologie.

Ultérieurement, et dans les cas histamino résistants, ne pas hésiter à doubler cette dose, soit que l'on injecte 2 cc. à la même séance soit qu'on laisse un intervalle de 1 heure ou deux entre 2 séances, ce qui serait peut être préférable puisque le choc est immédiat. Ainsi les deux chocs seraient non pas confondus mais échelonnés et distincts.

7°) Ala fin de cette brève étude peut on tenter de donner une explication à l'action de l'histamine sur le choc ?

Peut être le médicament agit-il en dislocant le complexe antigène plus « organisme sensibilisé » tel que le concevait de LAVERGNE.

Ce complexe, formé par l'union intime de deux éléments dont l'un est le sérum et dont l'autre est la réaction de l'organisme vis-à-vis de ce sérum, qui demande 8 à 12 jours pour s'édifier, ce complexe, relativement stable, pourrait être désuni par le choc histaminique qui agirait avec d'autant plus d'effet que

lui-même pourrait-être à l'origine au moins partielle des accidents sériques.

Arrivé à ce point on ne peut s'empêcher de rapprocher l'action de l'histamine de certaines actions utilisées en médecine homéopathiques. On peut voir ici une application du grand principe d'HANEMANN : « *similia similibus* ».

Il serait évidemment plus difficile d'expliquer les raisons de ce traitement si l'on se ralliait à la théorie biotropique de MILLIAN.

Au surplus, nous savons que la pathogénie est, comme on l'a dit, un terrain mouvant sur lequel on ne doit se hasarder qu'avec la plus grande circonspection. Nous imiterons la prudence de nos devanciers et nous ne risquerons pas davantage de nous embourber dans des explications qui sont au moins hasardées.

CHAPITRE VI

C O N C L U S I O N S

1°) Nous avons dû utiliser, sur les conseils de notre Maître le Docteur BOQUIEN l'histamine en intra dermique pour combattre les symptômes les plus pénibles de la maladie du sérum.

2°) Les résultats ont été satisfaisants dans 86 % des cas dont 60 % de résultats complets, et 26 % de résultats partiels.

3°) Aucune autre thérapeutique parmi celles utilisées tour à tour depuis de longues années dans le service où cette expérimentation a été conduite, n'a donné un résultat comparable, même de loin, aux résultats ci-dessus.

4°) Aucun incident notable n'a été enregistré pendant le cours de ces traitements en dehors de troubles bénins, tels que bouffées de chaleur, palpitations, tachycardie.

5°) Il est difficile de hasarder une explication sa-

tisfaisante de l'action de l'histamine dans la maladie du sérum.

6°) Il semble donc en définitive que le traitement par l'histamine de la maladie du sérum mérite une large expérimentation destinée à faire connaître si les résultats obtenus par le Docteur BOQUIEN dans son service sont le résultat d'une heureuse série de cas, ou ne sont pas dus, comme nous avons tout lieu de le croire, à un effet pharmaco dynamique méritant un essai plus étendu.

Vu
Le Doyen,
BAUDOUIN

Vu
Le Président de Thèse,
LEMIERRE

Vu et permis d'imprimer:
Le Recteur de l'Académie de Paris,
G. GIDEL

BIBLIOGRAPHIE

ARLOING, THEVENOT, VIALIER. — Histamine et choc anaphylactique. (*Société médicale des Hôpitaux de Lyon*, 1937).

CHERRY (J.-H.) et PRICKMAN (L.-E.). — Treatment and Prevention of serum sickness by use of histaminase. (*Proc. Satff. Meet. Mayo. clin.* 16 : 38-40, 15 janvier 1941).

DEHRLHERM et GADJOS. — Histamine-pharmacodynamie. Mode d'action sur l'organisme, méthode d'utilisation, indication thérapeutique (1935).

DEHRLHERM et GADJOS. — Histamine (1934).

DZOINICH. — Traitement des états allergiques par l'histamine. (*Orvosi. Hetilap.*, t. 79, n° 51, décembre 1935).

— Die Histaminbehandlung Allergischer Zustände. (*Klin. Woch.*, 1935, p. 1612).

ERNSTENE et BANKS. — Histamin in treatment of pruritus. (*Journ. of Amerika Med. Assoc.*, 1933, p. 328).

FIESSINGER (Noël) et GADJOS (Alfred). — Urticaire et histamine 1938.

FOSHAY (L.), HAGEBUSCH (O.-E.). — Histaminase in treat-

ment of serum sickness. (*J. A. M. A.*, 112 — 2.398-2.402 — 10 juin 1939).

FRANCK (D.-E.), HARRIS (M.-C.). — Histaminose : experimental and clinical studies. (*M. clin. North. America*, 25, 949, 862, mai 1941).

GADJOS. — L'histamine, sa constitution, ses origines, son action. (*Le Progrès médical*, 30 janvier 1937, p. 161).

— Peut-on désensibiliser l'histamine ? (*Le Progrès Médical*, 30 janvier 1937, page 176).

JOLTRAIN. — Histamine et l'Urticaire. (*Le Progrès Médical*, 30 janvier 1937, page 164).

JOSTRAIN. — Etat Anaphylactique et Histamine. (*Société de Pathologie comparée*, 11 mai 1937).

LEHNER et RAJKA. — Kunstliche sensibilisierung und Desensibilisierung der menschlichen Haut unter Vermittlung Von Schleppersubstanzen. (*Zeitschrift fur exp. med.*, 1930, vol. 71, page 124).

LIVENT (R.). — L'histamine. (*Gazette des Hôpitaux*, 29 décembre 1934).

LOEPER, MOUGEOT (A.) et AUBERTOT (P.). — Sur l'action vasculaire de quelques imidazols. (*C. R. Biol.*, 5 mai 1934).

LOEPER, LESURE, MOUGEOT et PARROD (J.). — Recherche sur les imidazols. (*Progrès Médical*, 23 mars 1935).

LOEPER, LESURE et THOMAS. — Contribution à l'étude du dosage des imadazols. (*Bulletin de la Société de chimie biologique*, t. XVI, n° 9, novembre 1934).

ROUSSY et MOSINGER. — La réaction cutanée locale à l'histamine (*Presse Médicale* 26 avril 1939).

